

**MEMORIA PRESENTADA PARA ASPIRAR AL MÁSTER DE
CONDICIONANTES GENÉTICOS, NUTRICIONALES Y AMBIENTALES
DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO**

TITULO DE LA MEMORIA:

Fenilcetonuria: Adherencia al tratamiento dietético y Calidad de vida.

Autor/a: Oihane López de Lacalle Ruiz de Gauna

Tutor: Luis José Aldámiz-Echevarria

**MEMORIA PRESENTADA PARA ASPIRAR AL MÁSTER DE
CONDICIONANTE GENÉTICOS, NUTRICIONALES Y AMBIENTALES DEL
CRECIMIENTO Y DESARROLLO**

TITULO DE LA MEMORIA:

Fenilcetonuria: Adherencia al tratamiento dietético y Calidad de vida.

Firmado:

Nombre y Apellidos del Alumno/a

- **Título de la memoria:** Fenilcetonuria: Adherencia al tratamiento dietético y Calidad de vida.
- **Línea de Investigación:** Metabolismo y Nutrición
- **Centro:** Laboratorio de Investigación BioCruces

Firmado:



DNI: 14890618G

DNI: 72830458S

Nombre y Apellidos del Tutor:

Nombre y Apellidos del Alumno/a:

Luis José Aldámiz-Echevarria

Oihane López de Lacalle Ruiz de Gauna

Bilbao, a 10 de Octubre de 2019

Fenilcetonuria: Adherencia al tratamiento dietético y Calidad de vida.

Índice

1. Introducción	Pag 3-14
1.1 Clasificación de la hiperfenilalaninemia	Pag 5-6
1.2 Fenotipos clínicos de hiperfenilalaninemia	Pag 6-8
1.3 Genética de la Fenilcetonuria	Pag 8
1.4 Fisiopatología de la Fenilcetonuria	Pag 8-10
1.5 Diagnóstico de la Fenilcetonuria	Pag 10
1.6 Tratamiento de la Fenilcetonuria	Pag 10-14
2. Objetivos	Pag 15
3. Material y Métodos	Pag 16-17
4. Resultados	Pag 18-32
4.1 Encuestas Calidad de vida	Pag 18-25
4.2 Resultados de Analíticas	Pag 26-31
4.3 Adherencia a la dieta	Pag 32
5. Discusión y conclusiones	Pag 33-44
5.1 Resultados de las Analíticas	Pag 33-38
5.2 Adherencia a la dieta	Pag 38-40
5.3 Calidad de Vida	Pag 40-44
6. Bibliografía	Pag 45-50

1. Introducción

La fenilalanina (Phe), es un aminoácido esencial que no puede ser sintetizado por el organismo y que se debe ingerir a través de la dieta o procesos catabólicos. Lo habitual es que independientemente de la ingesta dietética, los niveles plasmáticos se mantengan por debajo de 120 $\mu\text{mol} / \text{L}$. (4)

La patología relacionada con este aminoácido es la fenilcetonuria (PKU), un error innato del metabolismo de la fenilalanina de carácter autosómico recesivo que ocurre por variaciones en el gen codificador de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH). (1) Esta enzima, es la encargada de la catalización a nivel hepático de fenilalanina en tirosina y para esto necesita el cofactor BH4, oxígeno y hierro.

Cuando hay un déficit de PAH se produce un aumento de la concentración de fenilalanina en sangre y a nivel cerebral. (3) (Figura 1)

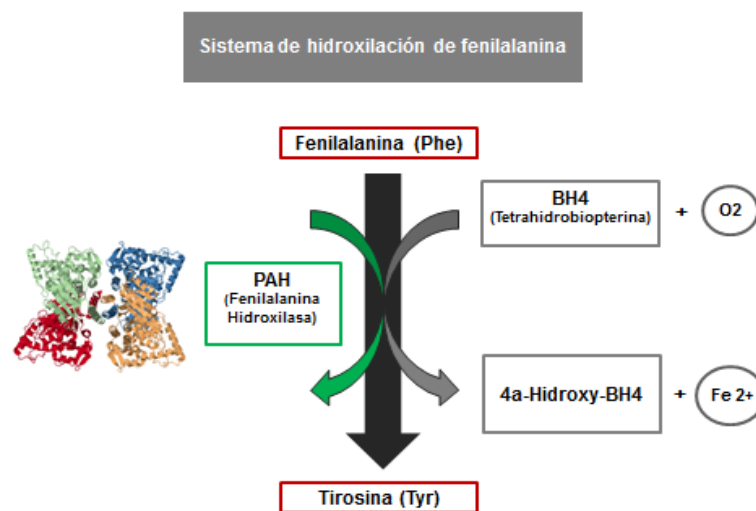


Figura 1

En 1934, Følling identifica la PKU en dos hermanos noruegos que presentaban retraso mental y motor, además de un peculiar olor corporal. Følling realizó estudios de laboratorio en busca de cetonas entonces descubrió que, al mezclar la orina con cloruro férrico, la orina tomaba un color verde oscuro.

Se necesitaron varias pruebas para determinar la sustancia responsable de este fenómeno, finalmente se determina que es el ácido fenilpirúvico. Al

sospechar que el retraso mental pudiera estar relacionada con esta sustancia en orina se decide estudiar si hay presencia de esta sustancia en la orina de otros niños que también presentaban retraso mental. Se observa que estos también presentan valores elevados de esta sustancia.

Además del retraso mental y el olor peculiar también se descubre que comparten otros hallazgos clínicos, como: piel clara, eczemas, complexión ancha, hombros grandes y marcha espástica.

Følling con los resultados de los estudios sugiere que cantidades elevadas de ácido fenilpirúvico en orina eran consecuencia de no poder metabolizar la fenilalanina. Por ello se decide analizar los niveles de Phe en sangre. Encontraron que aquellos pacientes con PKU, presentaban acumulación en orina de ácidos fenilpirúvico y fenilacético y en sangre de Phe.

En 1937 Lionel Penrose sugiere por primera vez el término de fenilcetonuria para describir la enfermedad, poco después se comienza a utilizar la abreviatura PKU.

En 1961, el Dr. Robert Guthrie desarrolló la primera prueba para detectar la hiperfenilalaninemia (HPA) a nivel poblacional. (5)

La técnica consiste en medir los niveles de fenilalanina en un cartón impregnado con sangre del recién nacido extraída a través del talón, se denomina cribado neonatal. Esta técnica permite la detección precoz de la patología y por tanto la prevención del retraso mental, que si no se detecta pronto en la infancia, niñez o adolescencia puede provocar daños cerebrales irreversibles.

A través de un tratamiento adecuado y precoz, se alcanza el rango normal de capacidad general, los niveles educativos y son capaces de llevar una vida de manera individual, aunque su nivel neurocognitivo siempre está algo por debajo del grupo control. (4)

En 1990, Smith y cols. Realizan un estudio multicéntrico, donde evidencian que el tratamiento dietético es la condición más importante para un buen pronóstico. (6) En la actualidad hay nuevas estrategias de tratamiento para

pacientes con PKU, que permiten mejor calidad de vida, mejor control bioquímico y menores complicaciones a largo plazo. (7,8)

1.1 Clasificación de la hiperfenilalaninemia

Para entender de manera correcta la clasificación, se deben conocer las diferentes causas:

- **Transitoria:** En el neonato y en hijos de madre fenilcetonúricas.
- **Secundaria:** Asociada a la tirosemia hereditaria.
- **Adquirida:** Debido a infecciones, inflamación, hepatopatía, tratamientos farmacológicos que inhiben la actividad de la enzima dihidropterina reductasa e insuficiencia renal.
- **Deficiencia en la síntesis de BH4 o en la actividad de la DHPR:** Estos suelen cursar con deterioro neurológico progresivo ya que interfieren en la síntesis de otras enzimas, como la tirosina y triptófano hidroxilasa, esenciales en la síntesis de neurotransmisores como catecolaminas y serotonina. Este tipo se denomina hiperfenilalaninemia maligna.
- **Deficiencia de la enzima Fenilalanina Hidroxilasa (PAH):** Las mutaciones en el gen que codifica esta enzima, dan muchos tipos diferentes en función de la concentración plasmática de Phe al diagnóstico y grado de tolerancia de Phe en la dieta. Esta tolerancia se establece en función de la cantidad de Phe ingerida que es capaz de mantener niveles de este aminoácido dentro de los valores recomendados para sexo y edad. (9)

Clasificación según valores de Phe en sangre:

- **Hiperfenilalaninemia (HPA):** Mutaciones leves en el gen de la PHA, manteniendo la actividad enzimática entre un 10-35% de lo normal. Las concentraciones de Phe son <360 mmol/l. Este tipo no requiere tratamiento dietético. (10)

- **Fenilcetonuria con fenotipo leve:** Concentraciones de fenilalanina al diagnóstico entre 360-600 mmol/l y tolerancia de fenilamina 400-600 mg/día. En ellos la actividad es inferior al 10% y requieren tratamiento.
- **Fenilcetonuria con fenotipo moderado:** Cocentraciones plasmáticas de Phe al diagnóstico entre 600-1200 mmol/l y tolerancia a Phe entre 350-400 mg/día. En ellos la actividad enzimática es inferior al 10% y requieren tratamiento.
- **Fenilcetonuria clásica no tratada:** Concentraciones de Phe al diagnóstico >1200 mmol/l y tolerancia a Phe <350 mg/día. La actividad enzimática es residual.

1.2 Fenotipos clínicos de hiperfenilalaninemia

1.2.1 Hiperfenilalaninemia benigna

La HPA es una forma benigna de la enfermedad causada por el defecto enzimático parcial que por tanto no necesita tratamiento dietético. Estos pacientes suelen evolucionar de forma favorable.

En cuanto a la evolución neuropsicológica, los resultados de los estudios investigados son contradictorios. Por un lado, las funciones cognitivas no muestran alteraciones significativas, por otro, hay evidencia de dificultades para el aprendizaje escolar y dificultad de flexibilidad cognitiva. (10,11,12,13)

En mujeres a partir de la edad fértil, se lleva un seguimiento más estricto por un posible aumento de los niveles de Phe en sangre durante el embarazo y por tanto riesgo de embriopatía fetal.

1.2.2 Hiperfenilalaninemia Transitoria

Es frecuente en neonatos prematuros e hijos de madres con PKU. La causa de la alteración es tanto la inmadurez hepática como la prematuridad, estos bebés sí pueden tomar leche materna y este tipo no deja secuelas.

1.2.3 Fenilcetonuria clásica no tratada

Este grupo causa un amplio espectro de alteraciones neurológicas: microcefalia, conducta psicótica + hiperactividad, conducta destructiva, ataques de rabia, autoagresión y autismo. (9)

Estos presentan un fenotipo característico: Eczema, característico olor corporal, hipopigmentación cutánea de ojos y pelo, temblores y síndrome parkinsoniano. (14,15,16,17,18).

Este tipo de alteraciones se observan desde los primeros meses de vida, aunque 1-2% de los pacientes con este tipo de anomalía, en la edad adulta puede presentar nula o leve disminución de la capacidad intelectual, pero no es habitual.

En pacientes PKU, cada 4 semanas de retraso en el inicio del tratamiento, disminuye el coeficiente intelectual 4 puntos (19), lo que indica que el daño neurológico comienza desde el nacimiento.

En pacientes con $\text{Phe} > 600 \text{ mmol/l}$, no se debería interrumpir el tratamiento antes de la edad adulta (20,21), ya que en caso de abandonar el tratamiento dietético en edad adulta se pueden dar complicaciones como déficit en la atención, afectación al estado de ánimo, alteraciones en la función cognitiva, alteraciones emocionales, torpeza motriz y pérdida de visión. (22,23) Este tipo de alteraciones pueden disminuir o incluso desaparecer tras iniciar el tratamiento. (24,25,26)

1.2.4 Fenilcetonuria tratada de forma precoz

Se sabe que el cerebro es más sensible a los niveles de Phe en sangre, durante los primeros años de vida. Así se ha demostrado $\text{Phe} > 360 \text{ mmol/l}$ durante los primeros 10 años de vida tiene efectos negativos sobre el desarrollo de las funciones ejecutivas (27,28).

Por tanto, en la infancia, es fundamental el tratamiento precoz para presentar una buena evolución, aunque respecto a los grupos control, pueden presentar una leve disminución de la función cognitiva, ejecutiva y el coeficiente intelectual suele ser inferior. (11,12,18,19)

Actualmente, hay dos hipótesis para tratar de explicar este tipo de alteraciones cognitivas, por un lado, disfunción del córtex prefrontal, que origina una disminución en la síntesis de dopamina, ya que el desarrollo y la función del córtex prefrontal, están muy relacionadas con las funciones ejecutivas. (11)

Por otro lado, la afectación cerebral debido a la pérdida de mielina, que afecta de manera secundaria, a la producción de neurotransmisores y la conducción axonal. (29)

1.3 Genética de la Fenilcetonuria

La PKU es consecuencia de alteraciones en el gen que codifica la enzima fenilalanina hidroxilasa (PHA). La deficiencia de PHA, es de carácter autosómico recesivo. Este gen se encuentra en el cromosoma 12 y cuenta con 13 exones y 12 intrones.

Los datos epidemiológicos, indican lo siguiente, la prevalencia de esta patología varía en el mundo, en Europa es aproximadamente 1/10.000 recién nacidos y los países con más casos son Irlanda (1/4.500) y Turquía (1/2.600).

Aunque las correlaciones entre genotipo y fenotipo son imperfectas, de manera que el genotipo es el mejor factor pronóstico a nivel clínico, del grado en la deficiencia de PHA. En los estudios más recientes se ve que hay mutaciones que responden a la terapia con BH4. (30,31)

1.4 Fisiopatología de la Fenilcetonuria

Desde el punto de vista clínico, la principal preocupación es el daño neurológico. Todos los estudios encontrados indican que el origen de la neurotoxicidad de la hiperfenilalaninemia es multifactorial:

1- Deficiencia en sangre y a nivel cerebral de tirosina. Defecto en la síntesis de neurotransmisores.

En pacientes que presentan PKU, la tirosina se convierte en un aminoácido esencial porque su síntesis está interferida. Además, como la tirosina y el

triptófano son precursores de neurotransmisores, la síntesis de estos está afectada por el déficit de estos aminoácidos.

La consecuencia es la disminución en la síntesis de serotonina, dopamina y norepinefrina. Así lo demuestra un estudio encontrado en el cual una menor concentración cerebral de tirosina provoca una disminución en la síntesis de dopamina en áreas prefrontales. (32)

2- Toxicidad por altas concentraciones de Fenilalanina a nivel cerebral.

La fenilalanina, la tirosina y el triptófano comparten el mismo transportador cerebral, por tanto, en situación de hiperfenilalaninemia, el transportador tiene más afinidad por la fenilalanina, lo que provoca una dificultad para el paso de tirosina y triptófano a través de membranas celulares y hematoencefálica. En resumen, la fenilalanina tiene un transporte preferente al llegar a la barrera hematoencefálica. (33,34)

3- Defecto en la biosíntesis de colesterol

En estos pacientes debido a los niveles elevados de Phe la síntesis de colesterol esta inhibida, también hay una inhibición en la síntesis de la enzima 3-hidroximetilglutaril-CoA reductasa, enzima que limita la síntesis de colesterol. (35)

4- Síntesis anómala de proteínas

Las proteínas cerebrales son necesarias para el un correcto funcionamiento de las funciones cerebrales. Según un estudio encontrado, la síntesis de la proteína básica de la mielina, tirosina y triptófano hidroxilasa, se ven comprometidas por las concentraciones disminuidas de aminoácidos esenciales, provocando una disminución del crecimiento de los axones. (36)

5- Alteración de la mielinización cerebral

Como he comentado anteriormente, las alteraciones en la síntesis de colesterol provocan una alteración de la mielinización y por tanto una disminución del número de axones mielinizados. Esta pérdida de mielina hace que los axones estén inmaduros y por tanto disminuye la síntesis de dopamina en las neuronas. (37)

6- Estrés oxidativo

Diversos estudios encontrados confirman alteraciones en el sistema antioxidante y déficit de la ubiquinona-10 en PKU, al igual que ocurre con las proteínas el aumento de Phe en sangre inhibe enzimas antioxidantes como la catalasa y síntesis de ubiquinona-10. (37) El aumento de estrés oxidativo en estos pacientes repercute sobre el daño cerebral.

1.5 Diagnóstico de la Fenilcetonuria

Una vez tenemos la sospecha de diagnóstico inicial, se debe confirmar el diagnóstico realizando un perfil de aminoácidos en sangre y determinación de la actividad de la dihidropterina reductasa para descartar defectos en el sistema de BH4. A nivel urinario se debe solicitar un estudio de ácidos orgánicos y aminoácidos.

También se realiza una sobrecarga oral con BH4 comprobando la respuesta al cofactor, se determina que es respondedor si los niveles de Phe disminuyen un 30% respecto al valor basal.

Todo esto se debe realizar antes de iniciar el tratamiento dietético con restricción de Phe en la dieta.

1.6 Tratamiento de la Fenilcetonuria

La deficiencia de PAH es uno de los errores congénitos del metabolismo más estudiado. Hoy en día los programas de cribado neonatal permiten el diagnóstico y tratamiento de forma precoz con éxito y las posibilidades terapéuticas se han extendido hasta utilizar intervención farmacológica.

Según varios estudios analizados todas las posibilidades han conseguido optimizar el tratamiento, mejorando el pronóstico y la calidad de vida en pacientes PKU. (38)

El principal objetivo en el tratamiento de pacientes con PKU es mantener un óptimo control de los niveles de Phe para garantizar un óptimo desarrollo neuropsicológico a largo plazo.

El tratamiento de PKU es para toda la vida y requiere:

- 1- Diagnóstico y tratamiento precoz, al primer mes de nacer.
- 2- Tratamiento y seguimiento durante la infancia, adolescencia y edad adulta.
- 3- Mantener en rangos normales los niveles de Phe en sangre.

En la actualidad los niveles recomendados de Phe en sangre son entre 120-360 mmol/l, en estos pacientes no se recomienda el tratamiento dietético. Es importante monitorizar los niveles de Phe y Tyr en sangre y asegurar que se cumplen todos los requisitos nutricionales. (39)

El tratamiento, por tanto, se centra en la reducción de aporte de Phe dietético y en la suplementación con fórmulas exentas de Phe que a su vez están enriquecidas en micronutrientes y en Tyr. Se recomienda iniciar el tratamiento en aquellos pacientes con niveles de Phe > 320 mmol/l para evitar problemas neurológicos mayores.

Según los niveles de al diagnóstico, se puede excluir totalmente de la dieta la Phe hasta alcanzar niveles terapéuticos y entonces comenzar la dieta con restricción de Phe. (40)

El tratamiento tiene numerosas posibilidades terapéuticas como son:

1- Tratamiento dietético:

La fenilalanina (Phe) es un aminoácido esencial, de manera que los niveles de Phe en sangre dependen únicamente de la ingesta dietética ya que su aporte es exógeno. De manera que el tratamiento inicial y principal será el control dietético de la ingesta de Phe.

La tendencia actual en Europa y los niveles recomendados según las guías es empezar el tratamiento dietético con niveles de Phe > 360 µmol/L para niños de hasta 13 años y para aquellos de más de 13 años con niveles de Phe > 600 µmol/L.

En pacientes que superan estos niveles se debe iniciar la dieta restrictiva de Phe, intentando siempre mantener la lactancia materna y complementándola con lactancia artificial, es decir fórmulas enriquecidas pero sin fenilalanina, si fuera

necesario en función de los niveles de Phe. (41) Esta pauta de alimentación se mantendrá los primeros 6 meses de vida.

A partir de los 6 meses debemos diversificar la dieta de los lactantes que será similar a la población general solo que de manera mucho más controlada.

Las necesidades de calorías deben estar adaptadas para cada edad, así como la cantidad de macro-micronutrientes, minerales, vitaminas y oligoelementos. (42)

La cantidad de Phe que se administra en la dieta se calcula mediante un sistema de intercambios o bien, controlando las proteínas naturales independientemente de su valor biológico o calidad.

Los alimentos que contienen proteínas naturales de alto valor biológico como las carnes, pescados, legumbres, frutos, secos, huevos y leche, son los que mayor cantidad de Phe contienen y deben estar muy restringidos. Las verduras y hortalizas son proteínas de bajo valor biológico y por tanto contienen menos Phe, así está demostrado que una dieta libre en el consumo de frutas y verduras con baja cantidad de Phe, no empeoran el estado metabólico en estos pacientes (43).

Debido a estas particularidades en la dieta, que limitan el aporte de proteína natural, estos pacientes deben tomar fórmulas enriquecidas en tirosina, macronutrientes y micronutrientes.

También en la dieta de estos pacientes está desaconsejado el aspartamo, se trata de un edulcorante presente en golosinas, alimentos “light” y algunos medicamentos. Su efecto es el aumento de liberación de Phe debido a que en la hidrólisis intestinal, se libera cantidades de Phe.

Otra medida importante en PKU es evitar el catabolismo proteico de los pacientes, que puede ocurrir en situaciones de déficit calórico, por eso es esencial asegurar un buen aporte energético en la dieta.

Tratamiento dietético durante el embarazo

El objetivo principal en este caso, es evitar la embriopatía por PKU materna. Los niveles de Phe son más altos en el feto que en la sangre materna, por tanto, se debe planificar el embarazo con antelación para adoptar las medidas dietéticas

necesarias que aseguren mantenerlos niveles de Phe en sangre < 240 mmol/l, realizando hasta 24 analíticas con los valores correctos.

Una concentración elevada en sangre por parte de la madre es especialmente dañina en el primer trimestre de la gestación, debido a la inmadurez del hígado fetal para metabolizar la Phe. En cambio, dietas muy restrictivas pueden facilitar un retraso en el crecimiento intrauterino al igual que provocan el aumento de los niveles de Phe en la madre debido al catabolismo proteico.

En cuanto a la lactancia materna, no esta contraindicada en estos pacientes, ya que los recién nacidos pueden metabolizar la concentración plasmática elevada de Phe de la madre.

En PKU, se ha visto que hay un déficit en la dieta de ciertos minerales y vitaminas, como son: Selenio (44), carnitina (45) y ácidos grasos poliinsaturados y esenciales (46,47).

Todos estos controles dietéticos y metabólicos se llevan a cabo con una finalidad, la de evitar el deterioro neurocognitivo. Por eso es esencial el cumplimiento dietético estricto, ya que reduce los niveles de Phe y por tanto facilita el transporte de aminoácidos neutros, no interfiere en la síntesis de neurotransmisores y no afecta a las vainas de mielina.

2- Tratamiento farmacológico:

En 2007, se aprobó el primer fármaco para tratar el déficit de PHA, el clorhidrato de sapropterina, el año siguiente se autoriza el uso de este fármaco en pacientes menores de 4 años con este déficit de PHA, así como con déficit de BH4 en Europa. Sapropterina (Kuvan) es la forma sintética del cofactor natural tetrahidrobiopterina. (48)

El mecanismo por el cual el fármaco potencia la actividad enzimática de la PHA, no está de todo claro, pero se cree que la BH4 podría actuar como chaperona, es decir, modifica la estructura enzimática y la estabilidad de PHA. Según la revisión bibliográfica, un 25-50% de los pacientes con déficit de PAH responden a la sapropterina. (48, 49, 50)

La clave en el tratamiento y por la que optan algunas personas según los artículos analizados es, tratar de realizar una ingesta proteica adecuada para

cubrir las necesidades metabólicas siempre manteniendo los niveles de Phe por debajo de la toxicidad, para evitar posibles daños. (4)

El tratamiento en aquellas personas con PKU sensibles a BH4, es efectivo, sobre todo en personas con una PKU leve o moderada, que tras la suplementación con BH4 mejoran los niveles de Phe. Su modo de actuación se describe como chaperón farmacéutico. **(2)**

Se dispone de otros tratamientos alternativos a la dieta debido a su dificultad de cumplimiento es el caso de fórmulas infantiles especiales y una terapia comercializada llamada Kuvan, de cara a un futuro ya que actualmente está en ensayos clínicos, se podría aplicar la terapia de sustitución de enzimas inyectables, Pegvaliase. (4)

Otra terapia novedosa es el glycomacropéptido (GMP), una proteína natural a base de suero que se extrae de productos lácteos. Presenta una amplia gama de propiedades fisiológicas, funcionales, nutracéticas y actúa como probiótico, en resumen, sería una alternativa de remplazo de proteínas para los aminoácidos. Aunque se deben analizar más estudios ya que la mayoría son estudios preclínicos que demuestran la efectividad de esta terapia en ratones pero no en humanos. **(2)**

En resumen, las nuevas terapias emergentes enfocan hacia alternativas terapéuticas dónde no sea necesario una restricción dietética. (4)

2. Objetivos

Analizar diversos aspectos relacionados con la salud, en pacientes diagnosticados de Fenilcetonuria.

El objetivo del estudio es analizar por un lado su calidad de vida, a través de una serie de encuestas. Por otro lado, los datos de las analíticas de estos pacientes facilitados por el instituto de investigación BioCruces nos dan una idea sobre los diferentes tipos de PKU y también a través de recuerdos dietéticos de 72 horas veremos las ingestas de macronutrientes (Hidratos de Carbono, Proteínas y Lípidos) de estos pacientes.

Por último, se realizan unas encuestas de adherencia a la dieta en estos pacientes. Todo ello, con el fin de conocer de manera más precisa como llega a afectar la nutrición en pacientes con fenilcetonuria, ya que se trata de un pilar fundamental en su tratamiento.

3. Material y Métodos

En este estudio se analizan los datos de un total de 47 pacientes. Los pacientes abarcan numerosas franjas de edad que varían desde los 12 meses a los 52 años.

Los datos del estudio se recogen de la siguiente manera. En primer lugar, se recogen los datos de las analíticas de los pacientes y datos de la historia clínica facilitados por la plataforma de metabolómica y bajo la autorización del Dr. Áldamiz. De las analíticas se recogen los niveles de Phe en sangre de los pacientes, así como otros valores que son interesantes desde el punto de vista clínico (como los diferentes tipos de fenilcetonuria, el tipo de diagnóstico precoz o tardío) y también nutricional.

En segundo lugar, se elaboran unas encuestas de calidad de vida, siguiendo el modelo del cuestionario KidScreen. Se trata de una encuesta compuesta por 27 ítems y que consta de cinco dimensiones a analizar: Bienestar físico, Bienestar psicológico, Autonomía y padres, Amigos y apoyo social, Entorno escolar.

Por último, en las consultas de metabolismo se realizan unas encuestas dietéticas, en concreto, un recuerdo de 72 horas para conocer el aporte de macronutrientes de la dieta, así como el aporte calórico.

Todos los resultados facilitados por los pacientes son estrictamente confidenciales y solo se muestran en este estudio gracias al consentimiento del tutor, el Dr. Áldamiz y de los propios pacientes.

Además de estos datos recogidos para el estudio, se lleva a cabo una revisión bibliográfica.

A través de la base de datos PubMed, se introducen como palabras clave o key Word para la búsqueda los siguientes conceptos: “PKU”, “Hyperfenylalaninemia”, “Diet”, “Phenylalanine”, “Phenylketonuria”. En total nos aparecen en la búsqueda inicial sin aplicar filtros, un total de 7795 resultados.

Tras esta búsqueda inicial, se aplican los siguientes filtros:

- ☐ Especies humanas
- ☐ Publicaciones comprendidas entre el 01/01/1990 y el 31/12/2018
- ☐ Texto completo disponible.

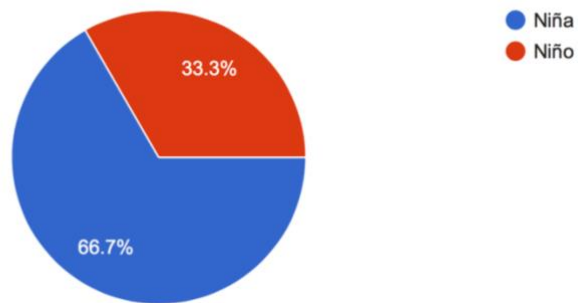
Al aplicar estos filtros a búsqueda se reduce a 77 artículos y de estos se selecciona aquellos que mayor relación tienen con nuestro estudio, al final se recopilan un total de 50 citas bibliográficas.

4. Resultados

4.1 Encuestas Calidad de Vida

Es una Niña o un Niño

6 respuestas



Altura del Niño/Niña (cm) (sin zapatos)

6 respuestas

170
70
113
75
110
100.5

Peso del Niño/Niña (kg) (sin ropa)

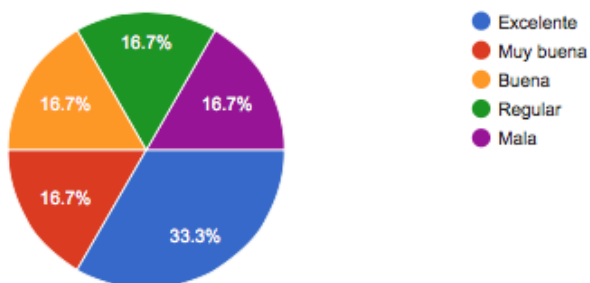
6 respuestas

7
22
9
19
15.2

1. Actividad Física y Salud del niño

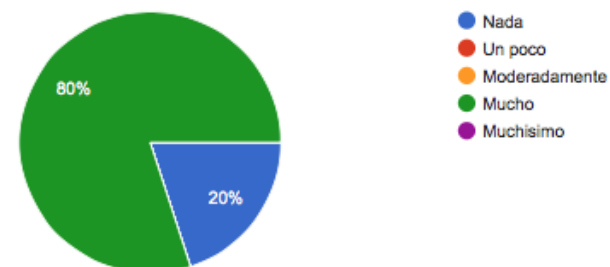
En general, ¿Como diria el chico que es su salud?

6 respuestas



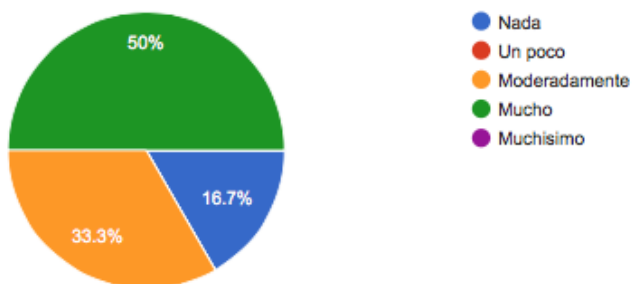
¿El chico/a se ha sentido físicamente activo? (por ejemplo ha corrido, trepado, ido en bici)

5 respuestas



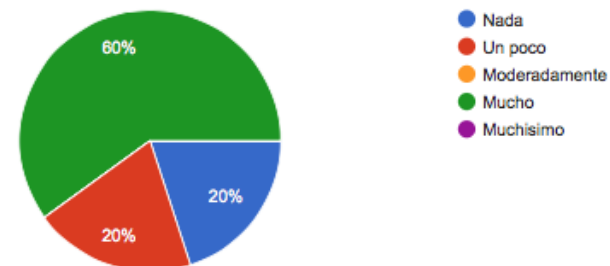
¿El chico/a se ha sentido bien y en forma?

6 respuestas



¿El chico/a ha podido correr bien?

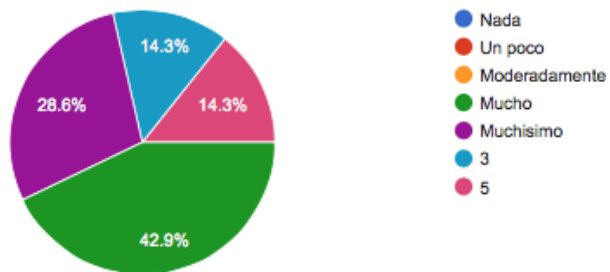
5 respuestas



Estado de ánimo y sentimientos

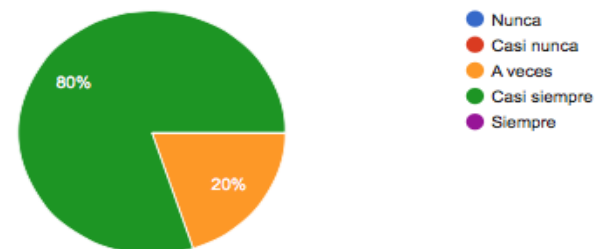
¿El chico ha disfrutado de la vida?

7 respuestas



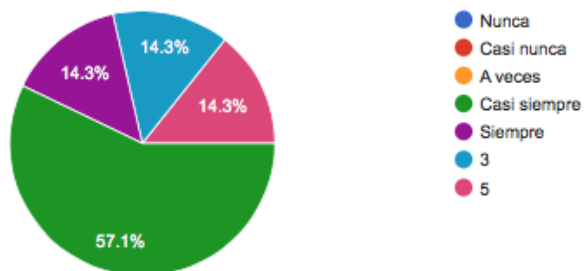
¿El chico/a se ha divertido?

5 respuestas



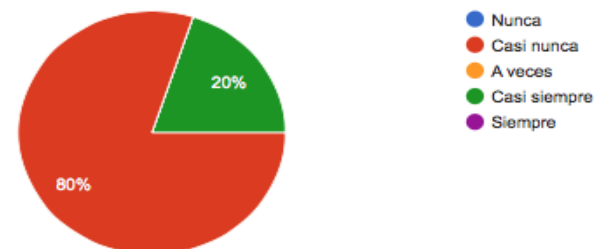
¿El chico/a ha estado de buen humor?

7 respuestas



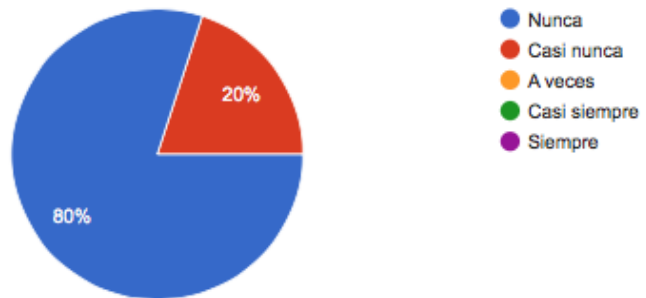
¿El chico/a se ha sentido triste?

5 respuestas



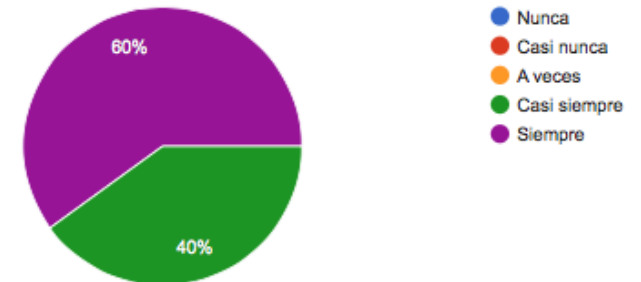
¿El chico/a se ha sentido tan mal que no quería hacer nada?

5 respuestas



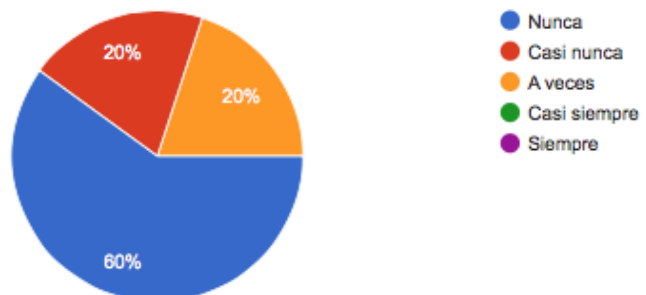
¿El chico/a ha estado contento/a con su forma de ser?

5 respuestas



¿El chico/a se ha sentido solo/a?

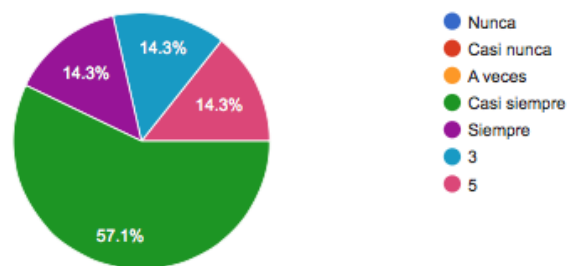
5 respuestas



3. La vida familiar y el tiempo libre del chico/a

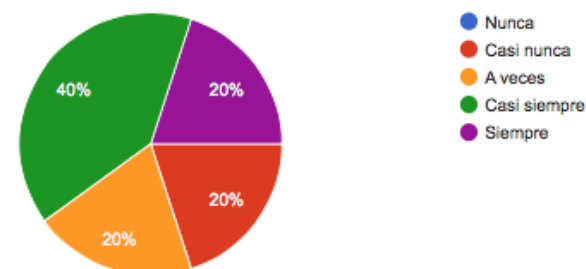
¿El chico/a ha tenido suficiente tiempo para él/ella?

7 respuestas



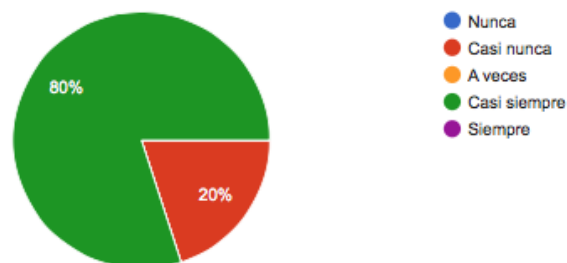
¿Los padres del chico/a han tenido suficiente tiempo para él/ella?

5 respuestas



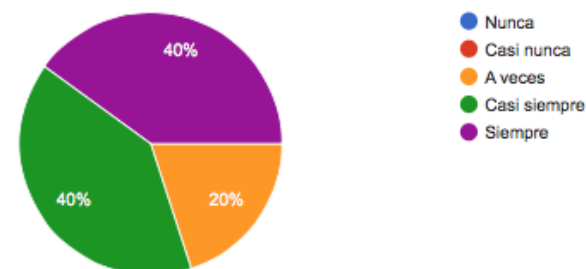
¿El chico/a ha podido hacer las cosas que queria en su tiempo libre?

5 respuestas



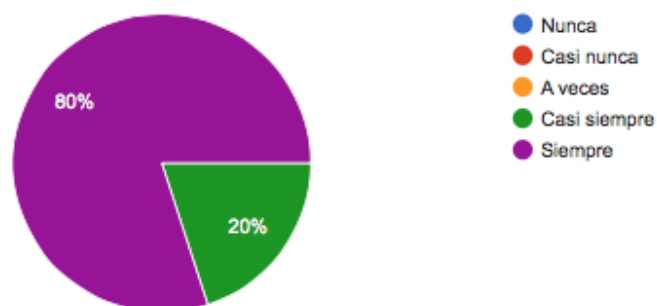
¿Los padres del chico/a le han tratado de forma justa?

5 respuestas



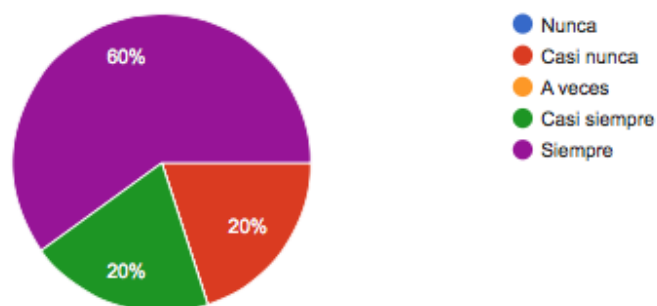
¿El chico/a ha podido hablar con sus padres cuando ha querido?

5 respuestas



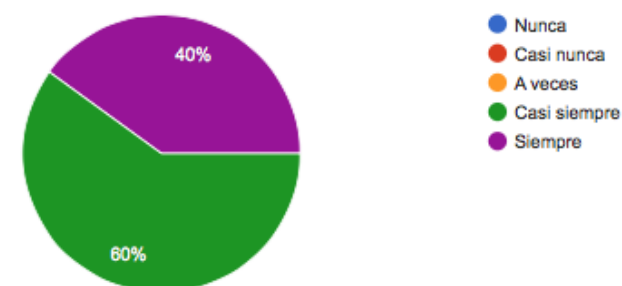
¿El/la chico/a ha tenido suficiente dinero para hacer lo mismo que sus amigos/as?

5 respuestas



¿El/la chico/a cree que ha tenido suficiente dinero para sus gastos?

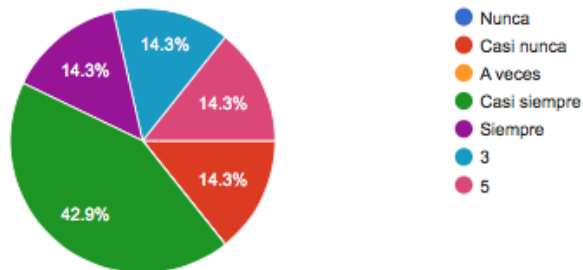
5 respuestas



Amigos/as

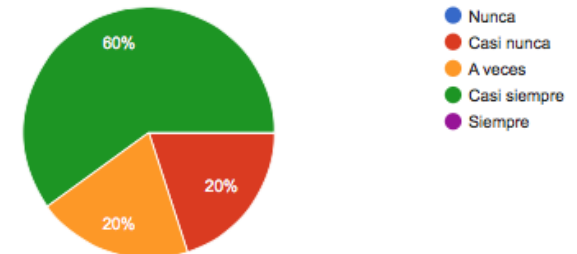
¿El chico/a ha pasado tiempo con sus amigos/as?

7 respuestas



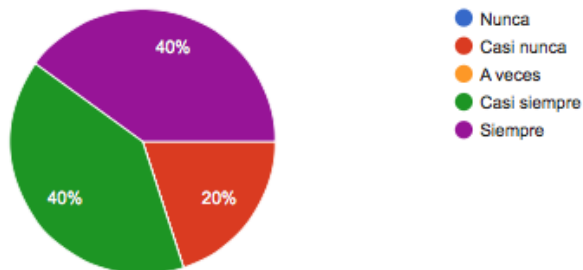
¿El chico/a y sus amigos/as se han ayudado unos a otros?

5 respuestas



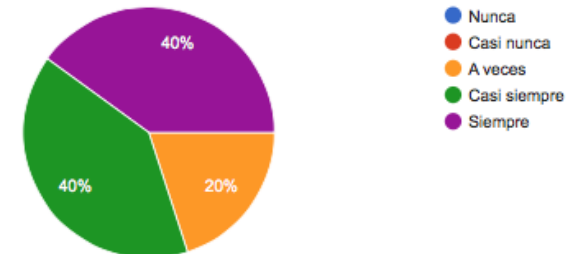
¿El chico/a se ha divertido con sus amigos/as?

5 respuestas



¿El chico/a ha podido confiar en sus amigos/as?

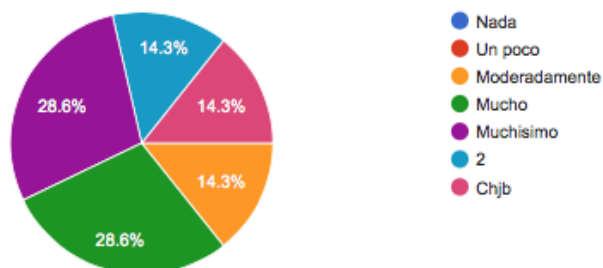
5 respuestas



Colegio

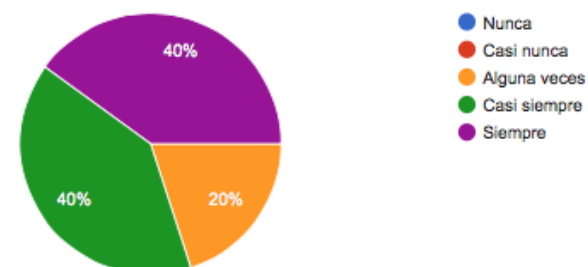
¿El chico/a se ha sentido feliz en el colegio?

7 respuestas



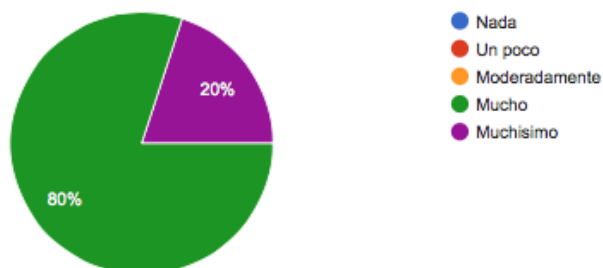
¿El chico/a ha podido prestar atención en el colegio?

5 respuestas



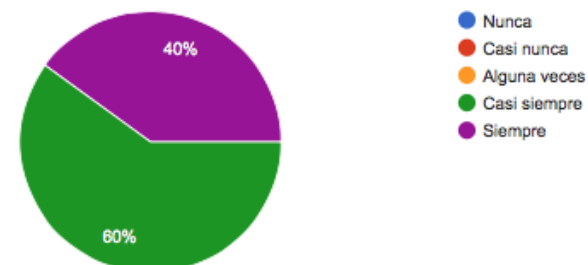
¿Al chico/a le ha ido bien en el colegio?

5 respuestas



¿El chico/a se ha llevado bien con sus profesores/as?

5 respuestas



4.2 Resultados Analíticas // Tabla 1

Fecha nacimiento	Edad	Sexo (1 mujer/2 hombre)	Diagnóstico (1clásica, 2moderada, 3leveHPA, 4HPAbenigna)	Rendimiento Académico	Diagnóstico precoz (1)/tardío (2)	Tratamiento dietético (si=1)(no=2)	Tratamiento con BH4 (si=1)(no=2)
1/6/72	46	1	1		2	1	2
30/4/02	16	2	2		1	1	1
24/7/04	14	1	2		1	1	1
15/7/09	9	2	2	4º Primaria buen rendimiento	1	1	1
22/11/10	7	2	2	Buen rendimiento académico	1	1	2
25/6/88	30	1	2		1	1	2
4/6/96	22	1	1	Grado Universitario, buen rendimiento	1	1	2
19/9/72	46	2	2		1	1	2
2/6/03	15	2	2		1	1	1
6/11/11	7	1	2		1	1	2
24/2/95	23	2	2		1	1	1
15/10/11	7	1	3		1	1	2
4/11/78	40	1	1		2	1	2
30/4/10	8	1	1		1	1	2
1/7/91	27	1	1		2	1	2
28/10/71	47	2	1		2	1	2
23/10/02	16	2	2		1	1	1
3/5/15	3	1	1		1	1	2
9/5/13	5	1					
20/1/14	5	2					
15/1/15	4	1					

11/6/06	12	2	2		1	1	1
27/7/05	13	1	1		1	1	2
6/2/76	43	1	1		2	1	2
15/7/85	33	1	2		1	1	1
19/4/77	41	2	1		2	1	2
19/7/90	28	1	4		1	2	2
21/6/66	52	1	1		2	1	2
29/7/00	18	1	4		1	1	2
23/9/67	52	2	1		2	1	2
16/3/01	17	1	3		1	1	2
2/12/02	16	1	4		1	1	2
2/4/74	44	1	1		1	1	1
17/2/05	14	1	2		1	1	2
22/5/05	13	1	PKU atípica (defecto síntesis de BH4)		2	1	2
24/1/06	13	2	4		1	1	1
31/10/89	29	1			1	2	1
2/11/08	10	2	2		1	1	2
11/8/14	4	2	2				
23/7/13	5	1	2		1	1	1
29/7/14	4	2	1		1	1	2
15/11/15	3	2	1		1	1	2

Tabla 2

Peso (kg)	Percetil Peso	Z Score Peso	Talla (cm)	Percetil Talla	Z Score Talla	IMC (kg/m2)
80,1	>P99	2,7	166,3	P64	0,37	29
86	P93	1,53	176,5	P62	0,31	28
51,1	P36	-0,38	152	P8	-1,45	22
39,8	P70	0,55	139,7	P60	0,27	20
21,6	P10	-1,34	121,5	P5	-1,69	15
93,5	P>99	4,3	165	P55	0,15	34
48,4	P14	-1,1	157,54	P14	-1,1	20
98,8	P98	2,14	185,6	P98	1,27	29
93,5	>P99	2,49	167	P25	-0,69	34
20,2	P13	-1,16	112	P<1	-2,51	16
80,7	P70	0,54	170,5	P14	-1,09	28
29,6	P76	0,73	130	P87	1,14	18
64,5	P79	0,83	163	P43	-0,18	24
26	P23	-0,77	130	P32	-0,48	15
73,5	P97	1,91	153,5	P4	-1,78	31
71,6	P40	-0,26	167,2	P6	-1,6	26
56,2	P21	-0,83	161,3	P5	-1,66	22
13,8	P28		92,11	P11		16,13

Peso (kg)	Percetil Peso	Z Score Peso	Talla (cm)	Percetil Talla	Z Score Talla	IMC (kg/m2)
35,5	P11	-1,28	149,4	P21	-0,84	15,9
51,2	P44	-0,16	148,2	P5	-1,73	23,3
53,8	P33	-0,45	151	P2	-2,19	23,6
74,9	P51	0,03	183	P80	0,87	22,37
9,24	P28	-0,6	75	P47	-0,09	16,43
63,4	P75	0,7	164,5	P52	0,07	23,43
90	P91	1,36	171	P16	-1,01	30,78
60,2	P62	0,31	156,4	P10	-1,29	24,61
78,9	P>99	2,55	162	P37	-0,35	30,06
57	P7	-1,55	174	P30	-0,54	18,83
64,3	P78	0,8	164,5	P52	0,07	23,76
59			152			25,54
56	P42	-0,21	168	P73	0,64	19,84
82			176			26,47
59,5	P55	0,13	157,7	P17	-0,96	23,93
77,4	P96	1,87	167,5	P71	0,58	27,95
54,8	P54	0,11	162,7	P61	0,3	20,7
56,6	P62	0,32	154,9	P23	-0,77	23,59
36,7	P10	-1,29	155,4	P37	-0,34	15,2

Tabla 3

25 OH vit D (ng/mL)	Colesterol	Triglicéridos	HDL	LDL	Glucosa (mg/dL)	Vitamina B12 (pg/mL)	Ác. Fólico (ng/mL)	Albúmina (g/dL)	Proteína total (g/dL)	Creatinina pla (mg/dL)
	176	94	45	112	75	562	13,9	4,20	7	0,79
17	105	70	36	56	81	330	13,1	4,00	7	0,62
20	130	67	47	70	86			4,55	7,4	0,51
	129	54	60	58	84			4,20	6,4	0,51
30	175	70	47	90	97	708	15,9	4,50	7,4	0,58
17	181	104	53	84	82	581	9,44	19,10	7	0,75
63	152	79	60	76	69	390	20,60	4,50	7,1	0,73
28	150	131	33	91	83	471	10,5	4,60	6,9	0,94
	150	60			91	389			7,2	0,83
	123	176			89	787	8,3		8,2	0,45
	173	227			89	780	15,7		7,2	1
21	178	81	53	109	87	1358	>24	4,40	7,8	0,7
25	166	91	47	101	85	1146	17,1	4,50	6,9	0,49
	168	126			87	172	11,8		7,5	0,79
	190	65	76	101	92	360	9,1	4,60	7,3	0,87
28	99	54	53	36	83	221	9,1		6,7	0,77
	217	75	51	151				254		6,4

25 OH vit D (ng/mL)	Colesterol	Triglicéridos	HDL	LDL	Glucosa (mg/dL)	Vitamina B12 (pg/mL)	Ác. Fólico (ng/mL)	Albumina (g/dL)	Proteína total (g/dL)	Creatinina pla (mg/dL)
22	208	56	85	112	80	644	7,3	22	208	56
18	134	89	44	72	91	985	>24	18	134	89
	174	123	44	105	84	863	8,7		174	123
35	84	51	34	40	100	1063	20,9	35	84	51
19	140	57			81	267	18,25	19	140	57
15	143	36	48	88	91	449	6,6	15	143	36
	191	448	35	157	82	315	18,1		191	448
	213	88	82	114	83	358	22,8		213	88
	152	193	39	74	88	274	>24		152	193
32	158	94	45	95	83	804	15,36	32	158	94
	106	21	58	44	76	468	2,6		106	21
	145	80	53	76	83	334	8,2		145	80
38	183	69	74	96	88	278	5,5	38	183	69
	176	60	54	110	85	739	12,7		176	60
16	126	52	41	75	80			16	126	52
	177	163	37	108	72	382	5,8		177	163
	127	106	39	67	84	516	17,4		127	106
19	141	41	62	71	80	676	3,7	19	141	41
	204	73	63	126	83	430	15		204	73
16	146	86	62	67	85	585	18,6	16	146	86
	159	86			85				159	86
26	163	45	82	72	83	522	6,1	26	163	45

4.3 Adherencia a la dieta

Hidratos de carbono	Energía	Lípidos	Proteínas totales (g/k d)	Proteínas naturales (g/k día)	Proteínas suplemento (g/k día)	RDA (g/k d)	%RDA Prot totales	%RDA Prot naturales	%RDA Prot suplemento
56%	1960 Kcal	36%	1,1	1,1	0,00	0,85	129	129	0
	2409 Kcal		1,3	0,25	1,05				
45%	1419,7 Kcal	41%	1,50	1,50	0,00	0,95	157,89	157,89	0,00
63%	1988,3 Kcal	29%	0,80	0,30	0,50	0,95	84,21	31,58	52,63
57%	1700,3 Kcal	31%	0,20	0,2	0	0,85	23,53	23,53	0
64%	1505,4 Kcal	22%	0,80	0,2	0,6	0,72	111,11	27,78	83,33
57%	1632,7 Kcal	31%	0,90	0,2	0,7	0,77	116,88	25,97	90,91
40%	1467 Kcal	39%	1,10	1,1	0	0,59	186,44	186,44	0
55%	1785 Kcal	38%	0,60	0,4	0,2	0,62	96,77	64,52	32,26
39%	1550 Kcal	38%	2,70	2,7	0	0,92	293,48	293,48	0
26%	1750 Kcal	54%	1,6	1,6	0	0,81	197,53	197,53	0
5%	1539,4 Kcal	36%	2	2	0	0,88	227,27	227,27	5%
54%	1406,2 Kcal	37%	1,5	0,5	1	0,94	159,57	53,19	54%
63%	1610 Kcal	30%	1,7	0,7	1	0,75	226,67	93,33	63%
53%	100,9 Kcal	33%	3,2	3,2	0	0,94	340,43	340,43	53%

5. Discusión y conclusiones

En el Hospital de Cruces y en seguimiento por la unidad de metabolismo actualmente, hay un total de 47 pacientes. Los datos que se analizan a continuación se recogieron durante el período de prácticas, por tanto, las tablas anteriores, recogen los pacientes hasta el día 05/04/2019.

Se trata de un total de 47 pacientes diagnosticados de PKU, como he comentado en la introducción del trabajo, hay diferentes tipos de fenilcetonuria.

5.1 Resultados de Analíticas

En este apartado se recogen los datos de las historias clínicas y los valores de las analíticas más relacionados con la nutrición y la calidad de vida, los dos principales objetivos del trabajo en pacientes con PKU.

En **Tabla 1** se recoge el numero de historia clínica del paciente, 47 en total, así como la fecha de nacimiento, la edad, el sexo, el diagnóstico, el rendimiento académico y si el diagnóstico ha sido precoz o no.

En primer lugar, se analizan los datos correspondientes al diagnóstico, es decir, según los diferentes tipos de fenilcetonuria. Clasificado como:

1 = Fenilcetonuria de tipo clásica. Este tipo lo presentan un total de 19 pacientes.

2 = Fenilcetonuria moderada. Este tipo lo presentan un total de 17 pacientes.

3 = Hiperfenilalaninemia elevada. Este tipo está presente en 2 pacientes.

4 = Hiperfenilalaninemia Benigna. Este tipo está presente en 4 pacientes.

Es decir, sobre la totalidad de los pacientes, el tipo de fenilcetonuria más común es la fenilcetonuria clásica presente en un 40,4% de los pacientes, en segundo lugar, un 36,1% de los pacientes presentan Fenilcetonuria Moderada.

Seguido de un 8,51% de pacientes con Hiperfenilalaninemia Benigna y por último un 4,2% de pacientes con Hiperfenilalaninemia elevada.

En cuanto al tipo de diagnóstico, se recogen por un lado aquellos pacientes diagnosticados precozmente que suponen un 76,7% sobre el total, por otro lado, los pacientes con diagnóstico de PKU tardío suponen un 23,3%, como se puede observar hay un porcentaje mucho mayor de pacientes con diagnóstico precoz, gracias a los programas de cribado neonatal que permiten el diagnóstico y tratamiento de forma precoz con éxito.

En la **Tabla 2**, se recogen datos relacionados con aspectos nutricionales de los pacientes.

En primer lugar, se analiza si los pacientes siguen un tratamiento dietético o no, sobre el total de 43 pacientes que aportan esta información, un 90,7% están en tratamiento dietético como medida de tratamiento para la PKU. Tan solo un 9,3% de los pacientes no siguen tratamiento dietético.

Estos datos son una muestra clara de que para los pacientes que sufren fenilcetonuria el seguimiento de una dieta estricta, con un control exhaustivo de los niveles de Phe en la dieta y ajustada a sus niveles de tolerancia de proteína, son esenciales.

Para muchos de ellos, el tratamiento dietético supone la mejor opción para el control de su patología, por ello como nutricionista, considero que esencial hacer hincapié en lo importante que es seguir una alimentación adecuada.

Algunos proyectos para mejorar la educación nutricional de estos pacientes serían dar unas pautas nutricionales y explicar conceptos básicos en la consulta médica o realizar mediante asociaciones de pacientes con errores innatos del metabolismo, charlas de educación nutricional aplicadas a patologías metabólicas, en diferentes bloques: PKU, Acidemia metilmalónica, Acidemia propiónica y B- Oxidación.

En segundo lugar, se analiza si los pacientes están en tratamiento o no con BH4 (Sapropterina, Kuvan). De un total de 45 pacientes, la mayoría no están en tratamiento con BH4, un 71,2% de los pacientes no reciben tratamiento frente a un 28,8% que sí.

Estos datos sumados a los anteriores de tratamiento dietético confirman lo esencial que es el tratamiento dietético, en ocasiones, más efectivo que el tratamiento farmacológico, ya que éste en algunos pacientes que no son respondedores al fármaco no produce mejoras y únicamente tendrán la dieta como tratamiento.

El tratamiento farmacológico es más efectivo en pacientes con déficit leve de PHA, ya que se necesita cierto nivel de proteína estable para que la sapropterina funcione y por tanto en pacientes con un déficit severo podría no hacer efecto.

En tercer lugar, se recogen los datos correspondientes al peso de los pacientes, su talla y su Índice de Masa Corporal (IMC), todo con ello con la idea de estimar la composición nutricional de estos.

Para interpretar la composición nutricional de los pacientes nos fijaremos sobre todo en los percentiles de peso ya que la mayoría de los pacientes son niños. Para aquellos adultos la referencia serán los valores del IMC ($\text{peso}/(\text{talla})^2$).

El percentil de peso recomendando es entre el P3 y el P97, fuera de estos rangos $P < 3$ significa bajo peso y $P > 97$ significará exceso de peso.

En los datos de la tabla 1, se presentan un total de 26 niños con PKU, de estos tenemos datos de peso y talla de 23 niños. Sobre estos 23 pacientes, 22 se sitúan en rangos de normalidad entre el 93-P97. Un único paciente se sitúa por encima del Percentil 99 y por el contrario no hay ninguno $P < 3$.

En cuanto a los valores de Talla, del total de 23 pacientes, 21 se sitúan en rangos de normalidad (P3-P97), únicamente 2 pacientes refieren valores $P < 3$.

Lo cual indica que la mayoría de los pacientes se encuentran dentro de la curva de percentiles para talla y peso.

Para los pacientes adultos, 21 en total que aparecen en la tabla 1, los valores del IMC se distribuyen en diferentes rangos, de manera que tenemos:

- **Normopeso:** valores entre 24,5 y 18,5. Del total de pacientes adultos, 10 se encuentran en Normopeso.
- **Sobrepeso:** Valores de IMC entre 25 y 29,9: Del total de los pacientes 6, se encuentran en situación de Sobrepeso
- **Obesidad:** Valores del IMC superiores a 30: Del total de los pacientes 4, se encuentran en situación de Obesidad.

En resumen, un %de pacientes adultos con PKU presentan sobrepeso y un % presentan Obesidad.

En la tabla 3, se recogen aquellos datos de las analíticas que mantienen una relación con la nutrición como son: Vitamina D, colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL, colesterol HDL, Vitamina B12, Ácido Fólico, niveles de Fenilalanina plasmática de la última analítica, albúmina, proteína total y valores de creatinina en plasma.

Los niveles de Vitamina D se recogen en un total de 22 pacientes. Se recomienda un tratamiento de suplementación en aquellos pacientes que presentan unos niveles de Vitamina D < 20 mg/ml. En este caso, un total de 9 pacientes están en tratamiento de suplementación con Vitamina D.

En cuanto a los niveles de colesterol total, los valores señalados en rojo en la tabla 3 corresponden a los pacientes que superan los rangos recomendados, es decir, colesterol total <200 mg/ml. Un total de 4 pacientes se encuentran en esta situación y por tanto la dieta también debe tener en cuenta el aporte de colesterol en los alimentos que introduzcamos para estos pacientes.

Para los niveles de triglicéridos, se aprecian marcados en rojo aquellos valores que superan lo recomendado, es decir, valores >130 mg/ml. Un total de 7 pacientes presenta rangos elevados de triglicéridos en plasma y al igual que

aquellos pacientes con niveles elevados de colesterol, esto se debe tener en cuenta a la hora de establecer la pauta dietética de estos pacientes.

En cuanto a los tipos de colesterol, HDL y LDL, los valores de HDL es aconsejable que se sitúen > 50 mg/ml. Los pacientes marcados en rojo son aquellos que se encuentran por debajo, en total, 19 pacientes. Estos deberían seguir una dieta en alimentos vegetales frutas, verduras, hortalizas y legumbres para tratar de aumentar los niveles de colesterol HDL.

En cuanto a los niveles de colesterol LDL, se considera recomendable unos valores < 100 mg/ml. Se recogen un total de 13 pacientes por encima de estos valores que deberán evitar en su dieta, por tanto, alimentos como carnes grasas (foie, carnes rojas, cordero, cabrito), grasas lácteas (leche entera, nata, mantequilla, queso curado) o el embutido.

Los niveles de Vitamina B12, que es un nutriente importante en los pacientes con PKU ya que facilita el mantenimiento de la red neuronal y de los glóbulos sanguíneos. Los valores clínicos recomendados varían 175-950 pg/ml. En nuestro estudio se recogen 5 pacientes con valores de Vitamina B12 > 950 pg/ml y tan solo un paciente con valores < 175 pg/ml.

La albúmina, se encarga del transporte molecular de sustancias como bilirrubina, progesterona y ciertos medicamentos, mantiene la presión sanguínea y por tanto la ósmosis plasmática.

Los niveles recomendados se encuentran entre 3,4 y 5,4 g/dl. De los resultados analizados, la mayoría de los resultados están entre los rangos recomendados, únicamente 2 pacientes presentan hiperalbuminemia, esto indica que los pacientes probablemente tengan un exceso en el consumo de proteína en la dieta, ya que estos niveles elevados indican un exceso de proteína, también la hiperalbuminemia podría indicar una deshidratación, por lo que, a nivel nutricional es importante hacer hincapié en una correcta una ingesta de agua.

Los niveles de Proteína total, al igual que los de albúmina indican la cantidad de proteína plasmática. Todos los pacientes se encuentran en los rangos recomendados, es decir entre 6-8 g/dl. Por tanto, dos pacientes se sitúan fuera

de estos rangos, sobre me gustaría destacar aquel que presenta niveles elevados de proteína total 8,1 ligados a una hiperalbunemia que ya se ha comentado anteriormente.

En cuanto a la creatinina, se trata de un producto producido por el cuerpo que se utiliza para dar energía a los músculos. Su eliminación es fundamental porque si se acumula puede ser nociva para el organismo, por tanto, si la función renal no depura todo lo que debe porque hay un exceso de aporte proteico en la dieta, los niveles de creatinina plasmática aumentarán.

Los niveles recomendados indican que deben estar entre 0,7-1,3 mg/dl. En todos los pacientes los niveles están por debajo de lo recomendado, ya que son inferiores a 0,7 mg/dl. Se deben vigilar estos niveles ya que de mantenerse bajos a la larga pueden causar enfermedades hepáticas, renales, desnutrición e infección.

5.2 Adherencia a la dieta

En la tabla correspondiente al apartado 4.3 de resultados se recogen las ingestas dietéticas de un total de 14 pacientes.

En las consultas de metabolismo del Hospital de Cruces a algunos pacientes que están en tratamiento dietético se les pasa un recuerdo de 72 horas para ver cual es su ingesta en cuanto a grupos de macronutrientes, es decir, proteínas, hidratos de carbono y lípidos.

También se recoge el aporte calórico y del aporte proteico total, se diferencia entre aquellas proteínas naturales, es decir, las que ingieren a través de los alimentos por un lado y por otro, aquellas que provienen de un suplemento.

Por último, los valores se comparan con las raciones diarias recomendadas o Recommended Dietary Allowance (RDA). Estas recomendaciones indican la ingesta diaria que se estima suficiente para cubrir las necesidades de un nutriente.

En primer lugar, se recoge el aporte de hidratos de carbono en porcentaje sobre el aporte calórico total. Los valores aportados por los pacientes oscilan entre un 26-64% de HC.

En cuanto al aporte lipídico, oscila entre un 22-54%, estos rangos se alejan sobre los datos que suelen seguir las dietas para la población general sin patologías que suelen ser de un 20-30% de lípidos sobre el aporte calórico total.

El aporte de lípidos en la dieta superior a estos rangos comentados sigue el guion de una dieta cetogénica, cuya principal característica es un aporte de grasas superior al 40% que en algunos casos puede llegar a ser hasta un 60% sobre el total del aporte calórico diario.

Por último, se recoge el aporte proteico, que es la pieza clave en la dieta de estos pacientes.

Por un lado, el aporte de proteína total oscila entre 0,2 y 3,2 g/kg/día en función de la tolerancia de Phe de cada paciente. Como se puede observar en la tabla, el consumo de proteína es mayor en dos pacientes que únicamente están sujetos a un tratamiento dietético ya que no son respondedores a la terapia con Sapropterina.

En ambos pacientes, se debe controlar de manera aún más estricta el consumo de proteína ya que al no estar en tratamiento farmacológico presentan menor tolerancia de Phe (mg/día).

En cambio, se aprecia mejor tolerancia en 2 pacientes que sí están en tratamiento con BH₄, estos probablemente realicen una dieta menos restrictiva en proteínas, así se refleja con el aporte de proteína en 1,5 g/kg/día para un paciente y en 2 g/kg/día para el otro.

Esto demuestra que el tratamiento farmacológico podría permitir un aumento en el aporte de proteína natural de la dieta, ya que además ninguno toma proteína procedente de fórmulas enriquecidas o suplementos, por tanto, el aporte proteico de ambas dietas se basa en proteína natural.

En cuanto al aporte de proteína en forma de suplemento, en aquellos pacientes que tienen un diagnóstico tardío el aporte de proteína en forma de suplemento es mayor que la natural ya que la tolerancia de Phe es menor. Además, estos pacientes no reciben tratamiento con BH4.

Así, se ve reflejado en la tabla correspondiente al apartado 4.3 de adherencia a la dieta. En ella, el segundo paciente toma mayor cantidad de proteína en forma de suplemento VS proteína natural.

Al igual que la mayoría de pacientes que no están en tratamiento farmacológico, lo que ocurre es que el aporte de proteína en la dieta está muy limitado por la baja tolerancia a la Fenilalanina y por tanto precisan tomar proteína en forma de suplemento para cubrir las necesidades de los aminoácidos esenciales.

5.3 Calidad de vida

Los datos correspondientes a la calidad de vida de los pacientes con PKU, se recogen a través de unas encuestas que se preparan siguiendo el esquema del cuestionario KidScreen.

El cuestionario KidScreen, evalúa a salud y el bienestar subjetivo de niños y adolescentes. Como resultado de su desarrollo simultáneo en 13 países europeos, los instrumentos KIDSCREEN son instrumentos realmente transculturales que miden la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

En concreto de las diferentes versiones que tenemos disponibles de este cuestionario, los pacientes han rellenado la versión Kidscreen 27, es decir contiene 27 cuestiones y requiere unos 10-15 minutos para ser rellenado.

Evalúa la calidad de vida del paciente en base a 5 aspectos: Bienestar físico, bienestar psicológico, Autonomía y relación con los padres, Amigos y apoyo social, entorno escolar.

Se realizan un total de 7 encuestas. De los siete pacientes recogidos, un 33,3% son niños (varones) y un 66,7% niñas (mujeres).

En cuanto a los parámetros de composición corporal recogidos, se analiza por un lado el peso de los pacientes que en función de la edad de los

pacientes varía desde los 7-22 kg, así como la altura, varía en rangos en función de la edad y el desarrollo del paciente, desde 70 cm hasta 1.70m.

A partir de estos datos genéricos se divide la encuesta en 5 apartados.

En primer lugar, se realizan un total de 4 preguntas sobre el estado de salud del paciente y su capacidad para realizar actividad física sin dificultades.

Los datos recogidos a través de las encuestas indican que la mayoría de los pacientes presentan buen estado de salud, excepto un 16,6% que indica un mal estado de salud acompañado de un estado de baja forma física.

En cuanto a la capacidad para realizar actividad física y sentirse físicamente activo, un 80% de los pacientes realiza mucha actividad física frente a un 20% que no.

Esto indica que la mayoría de los pacientes no presentan dificultad para realizar actividad física, así se recoge en las gráficas, un 60% de los pacientes ha podido correr o andar en bici sin dificultad frente a un 20% que puede hacer un poco y un 20% restante que refiere no poder hacer nada de actividad física.

En resumen, respecto a la capacidad para realizar actividad física y al estado de salud, de los 7 pacientes entrevistados la mayoría presentan un buen estado de salud y pueden practicar ejercicio sin dificultades por lo que a nivel general su calidad de vida a nivel de bienestar físico es buena.

En segundo lugar, se analiza el estado de ánimo y los sentimientos del paciente.

Se realizan un total de 8 preguntas en este apartado y son contestadas por un total de 5 pacientes. La mayoría de los padres indican que los pacientes disfrutan mucho o muchísimo de su vida sumando un 70%. Esto es un gran indicador de la calidad de vida de estos pacientes, que puede ser óptima a pesar de la patología.

En cuanto al estado de ánimo, la mayoría de pacientes concluyen que rara vez están tristes (80%⁹ y tan solo un 20% refiere estar triste casi siempre. Estos datos, se relacionan con si se ha divertido o no el paciente, un 80% de los pacientes se divierten casi siempre.

Algo muy positivo es que un 80% de los pacientes nunca refiere no querer hacer nada y un 20% casi nunca. Esto indica que la patología de PKU, no hace que sean inapetentes y no los deja sin ganas. Es esencial como parte de su tratamiento motivar a estos pacientes y animarlos a realizar ejercicio y movilidad.

Por último, la mayoría refieren no sentirse solos, el apoyo familiar a los pacientes también es una parte importante de cara al tratamiento sobre todo en aquellos pacientes que tienen menor edad.

En resumen, respecto al estado de ánimo y sentimientos, prácticamente todos los encuestados cuentan con un buen estado de animo y no parecen tener alteraciones sentimentales.

En tercer lugar, se analiza la relación familiar y el tiempo libre del paciente.
En este apartado se realizan un total de 7 preguntas.

La mayoría de los pacientes refieren tener suficiente tiempo libre para ellos, en cambio no esta tan claro que los padres siempre tengan todo el tiempo que quieran para dedicárselo a sus hijos y a cuidar su patología.

Como vemos en las gráficas, tan solo un 20% de los padres dicen tener suficiente tiempo siempre para dedicarlo a sus hijos, un 40% casi siempre dispone de tiempo, en cambio, el 40% restante indica que casi nunca tiene tiempo.

Esto indica que en ocasiones los pacientes que padecen esta patología requieren de un tratamiento y de una dedicación que los padres no siempre pueden cubrir debido a los horarios del trabajo ya diferentes factores socioeconómicos.

Respecto a la relación entre los padres e hijos, un 80% indica que tratan a su hijo de forma justa frente a un 20% que refiere a veces. Esto es importante, ya que una buena educación por parte de los padres hacia el

hijo concienciándole de su patología, en que consiste, así como de las medidas terapéuticas y de sus limitaciones facilitará el tratamiento de la enfermedad y la convivencia en el día a día con el paciente.

Algo relevante es que un 80% de los padres indican que el chico/a siempre ha tenido posibilidad de comunicarse con sus padres y el 20% restante indica que casi siempre. Una buena comunicación entre padres y el paciente facilitará el tratamiento de su patología permitiendo un aumento de su calidad de vida.

En cuanto a las posibilidades económicas, el 100% de los pacientes entre aquellos que indican siempre (80%) y casi siempre (20%), tienen suficiente dinero para sus gastos, así como tienen suficiente dinero para hacer cosas similares a sus amigos/as. Tan solo un 20% indica que casi nunca tienen las mismas posibilidades económicas que sus amigos/as.

Por tanto, en cuanto a este apartado de preguntas, un punto a mejorar sería el tiempo que pueden dedicar los padres a sus hijos, en este caso los pacientes.

En cuarto lugar, se analiza la relación de los pacientes con sus amigos y amigas. En este apartado se realizan un total de 4 preguntas.

La mayoría de los pacientes tienen una buena relación con sus amigos, así se ve reflejado en los gráficos, el 60% se ayudan casi siempre, un 20% a veces y tan solo un 20% casi nunca.

En cuanto a la diversión un 80% indican divertirse siempre (40%) o casi siempre (40%) frente a un único 20% que indica hacerlo casi nunca.

Por último, la mayoría indican poder confiar en su grupo de amigos/as un 80%, siempre (40%) y casi siempre (40%) frente a un 20% a veces.

Por último, en un quinto apartado de preguntas se analiza la experiencia en el colegio de los pacientes. Este apartado al igual que el anterior consta de 4 preguntas.

El 100% de los encuestados indican que los pacientes mantienen una buena relación con sus profesores, en cuanto al rendimiento académico un 80% indican que les va bien a sus hijos en el colegio y el 20% restante indican que muy bien.

En cuanto a la atención que presentan sus hijos un 40% indican que prestan atención siempre, otro 40% muchas veces y tan solo un 20% a veces.

En general tanto el rendimiento académico de los pacientes como el trato con sus profesores, no parece verse afectado por la patología de PKU que padecen todos ellos.

6. Bibliografía

1. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):162. Published 2017 Oct 12. doi:10.1186/s13023-017-0685-2.
2. Pena MJ, Pinto A, Daly A, et al. The Use of Glycomacropeptide in Patients with Phenylketonuria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(11):1794. Published 2018 Nov 18. doi:10.3390/nu10111794.
3. Pinheiro de Oliveira F, Mendes RH, Dobbler PT, et al. Phenylketonuria and Gut Microbiota: A Controlled Study Based on Next-Generation Sequencing. *PLoS One*. 2016;11(6): e0157513. Published 2016 Jun 23. doi: 10.1371/journal.pone.0157513.
4. Eileen K. Jaffe. New protein structures provide an updated understanding of phenylketonuria, *Molecular Genetics and Metabolism*, Volume 121, Issue 4, 2017, Pages 289-296, ISSN 1096-7192, <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.06.005>.
5. Centerwall SA, Centerwall WR. The discovery of phenylketonuria: the story of a young couple, two retarded children and a scientist. *Pediatrics*. 2000, 105: 89-103.
6. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child*. 1990; 65: 472-8.
7. Lee P, Treacy EP, Crombez E, Wasserstein M, Waber L, Wolff J, et al. Safety and efficacy of 22 weeks of treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria. *Am J Med Genet A* 2008; 146:2851-9.
8. Blau N, Van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010; 376: 1417-27.
9. Scriver CR, Levy H, Donlon J. Hyperphenylalaninemia. Phenylalanine hydroxylase deficiency. En: Valle D, Beaudet A, Vogelstein B, Kizler K,

Antoranakis S, Ballabio A. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw Hill; Chapter 77, 2008.

10. Campistol Plana J, Lambruschini N, Castejón Ponce E, Gutiérrez Sánchez A, Fusté Rich E, Gassió Subirachs R, Vilaseca Buscá M.A. Hiperfenilalaninemia. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª ed; 30:455-477.

11. Diamond A, Prevor MB, Callender G, Druin D. Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. Monogr Soc Res Child Dev. 1997; 62 (4).

12. Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, Fusté E, Boix C, Sans A et al. Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia: experience in a pediatric population. Dev Med Child Neurol. 2005; 47:443-8.

13. Campistol J, Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA. Neurocognitive function in mild hyperphenylalaninemia. Dev Med Chil Neurol. 2011; 53:405-8.

14. Perez-Dueñas B, Valls-Solé J, Fernández-Álvarez E, Conil J, Vilaseca MA, Artuch R et al. Characterization of tremor in phenylketonuria patients. J Neurol. 2005;252: 1328-34.

15. Paine RS. The Variability in manifestations of untreated patients with phenylketonuria. Pediatrics. 20:290-302.

16. Brenton DP, Pietz J. Adult Care in phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: the relevance of neurological abnormalities. Eur J Pediatr. 2000;159 (Suppl 2): S114-20.

17. Brumm VL, Blider D, Waisbren SE. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. Mol Genet Metab. 2010;99: S59-63.

18. Campistol J, González MJ, Gutiérrez AP, Vilaseca MA; Grupo Colaborativo de Unidades de Seguimiento Españolas. Tratamiento y control de los pacientes con fenilcetonuria: Resultados Grupo Colaborativo de Unidades de Seguimiento en España. Med Cín (Barc). 2012; 138 (5): 185-191.

- 19.** Smith I, Beasley MG, Ades AE. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child.* 1990;65: 472-8.
- 20.** Koch R, Burton B, Hoganson G, et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inher Dis* 2002;25: 333-46.
- 21.** Weglage J, Fromm J, Van Teeffelen-Heithoff A, et al. Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: results of a long term study. *Mol Genet Metab* 2013; 110(Suppl):544-48.
- 22.** Daelman L, Sedel F, Tourbah A. Progressive neuropsychiatric manifestations of phenylketonuria in adulthood. *Rev Neurol (Paris)* 2014; 170: 280-87.
- 23.** Hoeks MPA, den Heijer M, Janssen MCH. Adult issues in phenylketonuria. *Neth J Med.* 2009; 67:2-7.
- 24.** Anwar MS, Waddell B, O' Riordan J. Neurological improvement following reinstitution of a low phenylalanine diet after 20 years in established phenylketonuria. *BMJ Case Rep* 2013;2013.
- 25.** Rubin S, Piffer AI, Rougier MB, et al. Sight-threatening phenylketonuric encephalopathy in a young adult, reversed by diet. *J Inher Metab Dis Rep* 2013, 10:83-85.
- 26.** Dawson C, Murphy E, Maritz C, Chan H, Ellerton C, Carpenter RHS et al. Dietary treatment of phenylketonuria: the effect of phenylalanine on reaction time. *J Inher Metab Dis.* 2011; 34:449-54
- 27.** Griffiths P. Neuropsychological approaches to treatment policy issues in phenylketonuria. *Eur J Pediatric.* 2000; 159 (Suppl 2):S82-6.
- 28.** Huijbregts SCJ, de Sonnevile LMJ, Licht R, van Spronsen FJ, Verkerk PH, Sergeant JA. Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine in typical patients with phenylketonuria. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001; 21:276-84.
- 29.** Pietz J, Schmttd E, Matthis O, Kobialka B, Kutscha A, de Sonnevile L. EEGs in phenylketonuria. I: Follow-up to adulthood; II: Short-term diet-

related changes in EEGs and cognitive function. *Dev Med Child Neurol*. 1993; 35:54-64.

30. Pey AI, Pérez B, Desviat LR, Martínez MA, Aguado C, Erlandsen H et al. Mechanisms underlying responsiveness to tetrahydrobiopterin in mild phenylketonuria mutations. *Hum Mutat* 2004; 24: 388-99.

31. Trefz FK, Scheible D, Gotz H, Frauendienst-Egger G. Significance of genotype in tetrahydrobiopterin-responsive phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32: 22-6.

32. Tam SY, Roth RH. Mesofrontal dopaminergic neurons: can tyrosine availability influence their functions? *Biochem Pharmacol*. 1997; 53:441-53.

33. Pardridge WM. Blood-brain barrier carrier-mediated transport and brain metabolism of amino acids. *Neurochem Res*. 1998;23 (5):635-44.

34. Feillet F, van Spronsen FJ, MacDonald A, Trefz FK, Dermikol M, Giovannini M et al. Challenges and pitfalls in the management of phenylketonuria. *Pediatrics* 2010; 126:333-41.

35. Castillo M, Zafra MF, García-Peregrín E. Inhibition of brain and liver 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Co A reductase and mevalonate-5-pyrophosphate decarboxylase in experimental hyperphenylalaninemia. *Neurochem Res*. 1988; 13:551-5.

36. van Spronsen FJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ. Brain dysfunction in phenylketonuria: is a phenylalanine toxicity the only possible cause? *Inherit Metab Dis*. 2009; 32: 46-51.

37. Martínez-Cruz F, Pozo D, Osuna C, Espinar A, Marchante C, Guerrero JM. Oxidative stress induced by phenylketonuria in the rat: Prevention by melatonin, vitamin E and vitamin C. *J Neurosci Res*. 2002; 69: 550-8.

38. Belánguer-Quintana A, Burlina A, Harding CO, Muntau AC. Up to date knowledge on different treatment strategies for phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2011; 104 Suppl: S19-25.

- 39.** Shing R, Acosta P, Burton B et al. Tracking Long-term Outcomes: Development of Care Data Elements (CDE) for phenylketonuria. 4th GMDI Education Conference: New Orleans, LA, 2012.
- 40.** Howell RR. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16-18,2000. *Pediatrics* 2001; 108(4):972-982.
- 41.** Capistol J, Lambruschini N, Vilaseca MA, Fuste ME. ¿PKU? Hospital Sant Joan de Deu. Barcelona,2013.
- 42.** Acosta PB, Yannicelli. Plasma micronutrient concentrations in infants undergoing for phenylketonuria. *Biol Trace Elem Res.* 1999;67: 75-84.
- 43.** Rohde C, Mütze U, Weigel JF, Ceglarek U, Thiery J, Kiess W et al. Unrestricted consumption of fruits and vegetables in phenylketonuria: no major impact on metabolic control. *Eur J Clin Nutr.* 2012; 66: 638-8.
- 44.** Van Bakel MM, Printzen G, Wermuth B, Wiesmann UN. Antioxidant and thyroid hormone status in selenium-deficient phenylketonuric and hyperphenylalaninemic patients. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:976-81.
- 45.** Vilaseca MA, Briones P, Ferrer I, Campistol J, Riverola A, Castillo P et al. Controlled diet in phenylketonuria may cause serum carnitine deficiency. *J Inher Metab Dis.* 1993;16: 101-4.
- 46.** Sanjurjo P, Perteagudo L, Rodriguez-Soriano J, Vilaseca MA, Campistol J. Polyunsaturated fatty acid status in patients with phenyl. *J Inher Metab Dis.* 1994;17:704-9.
- 47.** Lage S, Bueno M, Andrade F, Prieto JA, Delgado C, legarda M et al. Fatty acid profile in patients with phenylketonuria and its relationship with bone mineral density. *J Inher Metab Dis.* 2010; 33 (Suppl). 363-71.
- 48.** Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A et al. Sapropterin Research Group. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomized placebo-controlled study. *Lancet.* 2007; 370: 504-510.

- 49.** Ziesch B, Weigel J, Thiele A et al. Tetrahydrobiopterin (BH4) in PKU: effect on dietary treatment, metabolic control, and quality of life. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35 (6):983-992.
- 50.** Leuret O, Barth M, Kuster A et al. Efficacy and safety of BH4 before the age of 4 years in patients with mild phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2012, 35:975-981.